



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 53 487 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/225

②① Aktenzeichen: 198 53 487.6
②② Anmeldetag: 19. 11. 1998
④③ Offenlegungstag: 25. 5. 2000

DE 198 53 487 A 1

⑦① Anmelder:
Fumapharm AG, Muri, CH

⑦④ Vertreter:
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

⑦② Erfinder:
Joshi, Rajendra Kumar, Dr., Zürich, CH; Strebel,
Hans-Peter, Dr., Muri, CH

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 198 39 566 A1
DE 26 21 214 A1
DE 25 30 372 A1
EP 03 12 697 B1
EP 01 88 749

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verwendung von Dialkylfumaraten

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Dialkylfumarate zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin oder zur Therapie von Autoimmunerkrankungen, sowie die Zubereitungen in Form von Mikrotableten oder Pellets. Die Dialkylfumarate können zu diesem Zweck auch in Kombination mit herkömmlichen Präparaten der Transplantationsmedizin und Immunsuppressiva, wie insbesondere Cyclosporinen verwendet werden.

DE 198 53 487 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Dialkylfumaraten zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Anwendung in der Transplantationsmedizin oder zur Therapie von Autoimmunerkrankungen sowie Dialkylfumarate

5 enthaltende pharmazeutische Zubereitungen in Form von Mikrotableten oder Mikropellets.
Insbesondere betrifft sie eine einerseits die Verwendung von Dialkylfumaraten zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung, Verringerung oder Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen des Empfängers gegen das Transplantat d. h. Host-versus-Graft-Reaktionen oder des Transplantats gegen den Empfänger d. h. Graft-versus-Host-Reaktionen. Andererseits betrifft sie die Verwendung von Dialkylfumaraten zur Herstellung pharmazeutischer Zu-

10 bereitungen zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Polyarthritis, Multipler Sklerose, juvenilem Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves-Krankheit oder Basedow-Krankheit), des systemischen Lupus erythematodes (SLE), des Sjögren-Syndroms (Sjogren's Syndrome), der perniziösen Anämie, und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis.
Transplantatabstoßung und Autoimmunerkrankungen beruhen beide auf medizinisch unerwünschten Reaktionen bzw.

15 Fehlsteuerungen des Immunsystems. Wesentliche Mediatoren zur Beeinflussung desselben sind die Zytokine, wie die Interleukine oder der Tumornekrosefaktor α (TNF- α). Beide werden üblicherweise durch Verabreichung von Immunsuppressiva wie Cyclosporin therapiert.
Autoimmunerkrankungen lassen sich als Ergebnis des Zusammenbruchs der Toleranz gegenüber körpereigenen Stoffen bzw. Antigenen auffassen. Diese bleibt im allgemeinen nur erhalten, wenn die Antigene immer wieder mit Immun-

20 zellen in Kontakt kommen.
Bei Verlust der Toleranz kommt es zur Bildung von Autoantikörpern also einer fumaralen Immunantwort gegen körpereigenes Gewebe. Wie TNF- α hieran beteiligt ist, ist nicht bekannt.

Transplantationen sind Gewebe- bzw. Organverpflanzungen, d. h. Übertragungen von Geweben, wie Hornhaut, Haut, Knochen (Knochenspänen), Gefäßen oder Faszien, von Organen, wie Niere, Herz, Leber, Lunge, Bauchspeicheldrüse

25 oder Darm oder auch einzelner Zellen wie Inselzellen, Alphazellen und Leberzellen, worunter der Niere als transplantiertem Organ die wichtigste Bedeutung zukommt.
Nach dem Verwandtschaftsgrad von Spender und Empfänger unterscheidet man die Autotransplantation (Übertragung auf einen anderen Körperteil des gleichen Individuums), die Isotransplantation (Übertragung auf ein anderes, genetisch gleiches Individuum) und die allogene Transplantation (Übertragung auf ein anderes Individuum der gleichen Art). Nach

30 Herkunfts- und Transplantationsort unterscheidet man weiterhin die homotope Transplantation (Übertragung auf den gleichen Ort) und die heterotope Transplantation (Übertragung auf einen anderen Ort). Den genannten Transplantationen kommt in der modernen Medizin eine bedeutende Rolle zu.
Probleme bereitet in der Transplantationsmedizin vor allem die Transplantatabstoßung (Englisch: graft-rejection) nach der Transplantation des Gewebes, Organs oder der Zellen durch Immunabwehrreaktionen des Empfängers. Die Trans-

35 plantatabstoßung wird auch Host-versus-Graft-Reaktion genannt. Die immunologischen Abwehrreaktion des Organismus gegen das Fremdprotein führt oft zur Abstoßung oder Auflösung der Transplantate. Bei den Host-versus-Graft-Reaktionen lassen sich verschiedene Stufen unterscheiden. Und zwar erfolgt die Reaktion je nach Grad der Verschiedenheit zwischen Empfänger und Spender unterschiedlich schnell, so daß man von akuter, subakuter oder chronischer Reaktion spricht. Die akut verlaufende Abstoßungsreaktion geht mit dem irreversiblen, medikamentös nicht beeinflussbaren Ver-

40 lust (Nekrotisierung) des Transplantats in Folge Arteriitis bzw. Arteriolitis innerhalb von 48 Stunden einher. Die subakute Abstoßungsreaktion zeigt sich als Abstoßungskrise ab dem 12. Tag bis zum 4. Monat mit reversiblen Funktionsstörungen in Folge Transplantatvaskulopathie. Schließlich wird als chronische Abstoßungsreaktion der über Wochen bis Jahre fortschreitende, medikamentös kaum beeinflussbare Funktionsverlust des Transplantats in Folge vaskulärer Veränderungen bspw. obliterierender Arteriopathie bezeichnet.

45 Umgekehrt kann es bei der Transplantation von immunkompetenten Geweben, d. h. vor allem bei Knochenmarkstransplantationen, zu Abstoßungsreaktionen des Transplantats gegen den Empfänger kommen, den sogenannten Graft-versus-Host-Reaktionen. Auch hier ist nach der Schwere der Reaktion einzuteilen und treten im wesentlichen ähnliche Komplikationen wie bei der Host-versus-Graft-Reaktion auf, nämlich Arteriopathien und Nekrosen.
Zur Vermeidung dieser Abstoßungsreaktionen d. h. der Host-versus-Graft-Reaktion sowie der Graft-versus-Host-Re-

50 aktion bedient sich die Transplantationsmedizin im wesentlichen der Immunsuppression, also der Abschwächung der normalen Immunantwort. Hierzu setzt man häufig Anti-Lymphozytenseren in Kombination mit Corticosteroiden und sogenannten Antimetaboliten bspw. Purinanaloga wie 6-Mercaptopurin und Thioguanin ein, die die Nukleinsäure- und Proteinsynthese stören und damit die Zellteilung und Proliferation verhindern. Dies führt zur Unterdrückung der Antikörperproduktion und der zellulären Immunantwort. Bei den zur Therapie verwendeten Immunsuppressiva handelt es

55 sich um Substanzen, die die Immunreaktion im Körper entweder spezifisch oder unspezifisch unterdrücken bzw. abschwächen. Unspezifische Immunsuppressiva sind Zytostatika wie bspw. Alkylantien oder Antimetabolite.
Daneben kennt man Wirkstoffe, die zumindest teilweise eine spezifische Immunsuppression bewirken wie Corticosteroide, Antiseren, Antikörper FK-506, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und hauptsächlich die Cyclosporine, wie Cyclo-

60 sporin A. Durch Einsatz moderner Immunsuppressiva, für die als wichtigste Vertreter die Cyclosporine, insbesondere Cyclosporin A zu nennen sind, konnten die Transplantationsresultate in den letzten Jahren erheblich verbessert werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt zur Zeit für Lebertransplantationen etwa 60%, für Herztransplantationen ca. 80% und für Nierentransplantationen über 90%.

Der Graft-versus-Host-Reaktion vergleichbar sind Autoimmunerkrankungen, bei denen nunmehr das körpereigene Immunsystem ebenfalls körpereigene Organe, Gewebe und Zellen angreift. Auch hier handelt es sich um eine mediz-

65 nisch unerwünschte Reaktion des Immunsystems, die ebenfalls mit Immunsuppressiva therapiert werden kann.
Die Gefahr bei der Anwendung von Immunsuppressiva liegt in der Schwächung der körpereigenen Abwehr gegen Infektionskrankheiten und dem erhöhten Risiko maligner Erkrankungen. Die Aufgabe der Erfindung besteht daher darin, eine pharmazeutische Zubereitung zur Verwendung in der Transplantationsmedizin bereitzustellen, welche zur Behand-

lung, insbesondere Unterdrückung, Abschwächung und/oder Linderung der Host-versus-Graft-Reaktionen und Graft-versus-Host-Reaktionen verwendet werden kann, diesen Nachteil jedoch nicht aufweist.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine pharmazeutische Zubereitung bereitzustellen, die zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie insbesondere der Polyarthrit, der Multiplen Sklerose, der juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves-Krankheit oder Basedow-Krankheit), der systemischen Lupus erythematoses (SLE), des Sjögren-Syndroms (Sjögren's Syndrome), der perniziösen Anämie; und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis verwendet werden kann, ohne die Nachteile der Immunsuppression zu zeigen.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe liegt in der Verwendung bestimmter Dialkylfumarate zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin und zur Therapie von Autoimmunerkrankungen sowie durch diese Dialkylfumarate enthaltende pharmazeutischen Zubereitungen in Form von Mikrotablen und Mikropellets. Die erfindungsgemäßen Gegenstände sind in den Ansprüchen im einzelnen gekennzeichnet. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten keine freie Fumarsäure per se.

Bekannt ist, daß pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, zumeist in hoher Dosierung immer mehr an therapeutischem Wert gewinnen, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitocycin C und Aflatoxin und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung. Hohe Verabreichungsdosen von Fumarsäure oder ihren bisher bekannten Derivaten wie Dihydroxylfumarsäure, Fumaramid und Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermal, insbesondere aber peroraler Verabreichung eine derart unzumutbare Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität, daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.

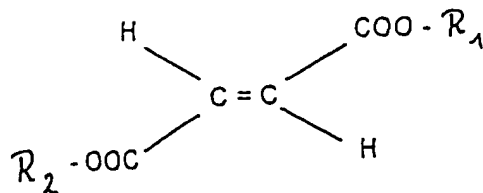
Untersuchungen der Anmelderin haben überraschend gezeigt, daß Methylhydrogenfumarat ein Metabolit des Dimethylfumarats die Endotoxin-stimulierte TNF- α -Sekretion in menschlichen mononuclearen Zellen des Peripheriebluts (periphere blood mononuclear cells = PBMC-Zellen) und in isolierten Monozyten initial steigert. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß Fumarsäure dem Cyclosporin vergleichbare Wirkung auf die in-vitro- und in-vivo-Hämagglutination hat.

Überraschend wurde nun gefunden, daß Dialkylfumarate vorteilhaft zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin und zur Therapie von Autoimmunerkrankungen verwendet werden können. Die diese Dialkylfumarate enthaltenden Zubereitungen gestatten nämlich in überraschender Weise eine positive Modulation des Immunsystems bei Host-versus-Graft-Reaktionen sowie Graft-versus-Host-Reaktionen und anderen Autoimmunerkrankungen.

In der europäischen Patentanmeldung 18 87 49 sind bereits Fumarsäurederivate und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis beschrieben. Aus der DE-A-25 30 372 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäure und weiteren Fumarsäurederivaten enthalten. Der Anteil an freier Fumarsäure ist bei diesen Arzneimitteln obligatorisch.

Die DE-A-26 21 214 beschreibt Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis, die den Fumarsäuremonoethylester und dessen Mineralsalze als Wirkstoff enthalten. Aus der Publikation "Hautarzt (1987) 279-285" ist die Verwendung von Fumarsäuremonoethylestersalzen bekannt. Aus dem Patent EP 0 312 697 B1 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischer Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäuremonoalkylestersalzen und einem Fumarsäurediester enthalten.

Genauer wird die erfindungsgemäße Aufgabe gelöst durch Verwendung von einem oder mehreren Dialkylfumaraten der Formel:



in der R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_{1-20} -Alkylrest, der gegebenenfalls mit Halogen (Cl, F, J, Br), Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sein kann, darstellen zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Verwendung in der Transplantationsmedizin oder zur Therapie von Autoimmunerkrankungen.

Bei den C_{1-20} -Alkylresten, bevorzugt C_{1-8} -Alkylresten, am meisten bevorzugt C_{1-5} -Alkylresten, handelt es sich beispielsweise um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl, 2- oder 3-Methoxypropyl. Vorzugsweise ist mindestens einer der Reste R_1 oder R_2 ein C_{1-5} -Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl. Stärker bevorzugt sind R_1 und R_2 gleiche oder verschiedene C_{1-5} -Alkylreste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl oder t-Butyl, wobei Methyl und Ethyl besonders bevorzugt sind. Am meisten bevorzugt sind R_1 und R_2 identisch Methyl oder Ethyl. Ganz besonders bevorzugt sind das Dimethylfumarat, das Methylethylfumarat und das Diethylfumarat.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Dialkylfumarate werden gemäß im Stand der Technik bekannter Verfahren hergestellt (siehe beispielsweise EP 0 312 697).

Bevorzugt werden die Wirkstoffe zur Herstellung oraler Zubereitungen in Form von Tabletten, von Mikrotablen, Pellets oder Granulaten gegebenenfalls in Kapseln oder Sachets verwendet. Hiervon sind Zubereitungen in Form von

Mikrotabletten oder Pellets, gegebenenfalls abgefüllt in Kapseln oder Sachets bevorzugt und stellen ebenfalls Gegenstände der Erfindung dar. Die oralen Zubereitungen können mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sein. Kapseln können Weich- oder Hartgelatine-Kapseln sein.

- Die erfindungsgemäßen verwendeten Dialkylfumarate können allein oder als Gemisch mehrerer Verbindungen, gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Träger- und Hilfsstoffen verwendet werden. Die zu verwendenden Mengen sind so bemessen, daß die erhaltenen Zubereitungen eine 10 bis 300 mg Fumarsäure entsprechende Menge an Wirkstoff enthalten.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten Dimethylfumarat und/oder Diethylfumarat in einer Gesamtmenge von 10 bis 300 mg.

- Nach einer vorzugsweise Ausgestaltung liegt die Größe bzw. der mittlere Durchmesser der Pellets oder Mikrotabletten im Bereich von 300 bis 2000 µm, insbesondere im Bereich von 500 µm oder 1000 µm.

- An zu therapierenden Autoimmunerkrankungen sind parallel zur Graft-versus-Host-Reaktion (siehe oben) folgende Erkrankungen zu nennen: Polyarthrit, Multiple Sklerose, Graft-versus-Host-Reaktionen, juvenile Diabetes, Hashimoto-Thyreoiditis, Grave's disease (Graves-Krankheit oder Basedow-Krankheit), systemischen Lupus erythematodes (SLE), Sjögren-Syndroms (Sjögren's Syndrome), perniziösen Anämie und die chronische aktive (= lupoide) Hepatitis. Autoimmunerkrankungen im weiteren Sinne sind auch die Psoriasis, die psoriatische Arthritis, die Neurodermitis und die Enteritis regionalis Crohn.

- Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung dieser Erkrankungen sind neben den oben genannten Zubereitungen für die perorale Verabreichung in Form von Mikropellets, Mikrotabletten, Kapseln (beispielsweise Weich- oder Hartgelatine-Kapseln), Granulaten und Tabletten Zubereitungen zur kutanen und transdermalen Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln sowie für die parenterale Verabreichung in Form wäßriger Mikro-Dispersionen, Ö/W-Emulsionen oder öligen Lösungen zur rektalen Verabreichung von Suppositorien oder Mikroklistieren. Pharmazeutische Zubereitungen in Form von Mikrotabletten oder Mikropellets sind zur Therapie aller vorstehend genannten Autoimmunerkrankungen, einschließlich der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie der Enteritis regionalis Crohn bevorzugt und stellen ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung dar.

- Erfindungsgemäß kann die Therapie mit Dialkylfumaraten auch in Kombination mit einem oder mehreren Präparaten der bei Organtransplantationen üblicherweise eingesetzten Tripledrugtherapie oder auch alleine mit Cyclosporin A erfolgen. Hierzu können die verabreichten Präparate eine Kombination der Wirkstoffe in den bekannten Dosierungen bzw. Mengen enthalten. Ebenso kann die Kombinationstherapie in der parallelen Verabreichung separater Präparate auf gleichem oder unterschiedlichen Applikationsweg bestehen. Gegebenenfalls kann die Dosis des neben der erfindungsgemäß verabreichten Fumarsäurederivatdosis enthaltenen Wirkstoffs in vorteilhafter Weise gesenkt werden.

- Eine weitere Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Verwendung besteht darin, die Arzneitherapie mit Immunsuppressiva wie Cyclosporin sequentiell mit einer Applikation der oben bezeichneten Dialkylfumarate zu alternieren. Das heißt, daß nach ein- bis mehrwöchiger Cyclosporin-Therapie eine ein- bis mehrwöchige Applikation von Fumarsäurederivaten gemäß vorstehender Bedeutung erfolgen kann. Dadurch läßt sich die Dosierung von Cyclosporin A senken, wodurch eine bedeutend verringerte Nebenwirkungsrate bei der Langzeitherapie erreicht werden kann.

- Durch Verabreichung der Dialkylfumarate in Form von Mikrotabletten, die bevorzugt ist, lassen sich die bei der Verabreichung von herkömmlichen Tabletten zwar bereits gegenüber Fumarsäurederivaten bzw. -salzen verminderten, aber immer noch beobachteten, gastro-intestinalen Reizungen bzw. Nebenwirkungen weiter verringern.

- Vermutlich werden bei Verabreichung herkömmlicher Tabletten die Inhaltsstoffe der Tablette lokal in zu hoher Konzentration im Darm freigesetzt, wodurch eine örtliche Reizung der Darmschleimhaut verursacht wird. Durch diesen lokalen Reiz werden kurzfristig sehr hohe Konzentrationen an TNF-α freigesetzt, welche für die gastro-intestinalen Nebenwirkungen verantwortlich sein könnten. Bei der Applikation von magensaft-resistenten Mikrotabletten in Kapseln werden dagegen lokal niedrige Konzentrationen der Wirkstoffe an den Darmepithelzellen erzielt. Die Mikrotabletten werden vom Magen nach und nach durch die Magenperistaltik in den Dünndarm abgegeben und es kommt zu einer besseren Verteilung der Wirkstoffe.

- Magensaftresistente Mikrotabletten der gleichen Dosierung verteilen sich also bereits im Magen und gelangen daher bereits portionsweise in den Darm, wo die Wirkstoffe in kleineren Dosen freigesetzt werden. So wird die lokale Reizung der Darmepithelzellen vermieden, ebenso wie die Freisetzung von TNF-α. Hieraus resultiert vermutlich die bessere Magen-Darmverträglichkeit von Mikrotabletten gegenüber herkömmlichen Tabletten.

- Weiterhin wird die Resorption verbessert, da es sich bei den erfindungsgemäß zu verwendenden Dialkylfumaraten nicht um den eigentlichen Wirkstoff, sondern um ein sogenanntes Pro-drug handelt, welches erst im Körper zum eigentlichen Wirkstoff umgewandelt werden muß.

- Im folgenden werden zur Erläuterungen der erfindungsgemäßen Verwendung verschiedene Beispiele für die Herstellung bevorzugter Arzneimittel gegeben:

Herstellungsbeispiele

- Grundsätzlich können die erfindungsgemäßen oralen Zubereitungen in Form von Tabletten oder Mikrotabletten nach klassischen Tablettierv Verfahren hergestellt werden. Anstelle dieser klassischen Tablettierv Methoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie Verfahren zur Herstellung fester Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

- Die Tabletten können mit magensaftresistenten Überzügen versehen sein. Der magensaft-resistente Überzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgesprüht sowie in einer Wirbelschichtapparatur erfolgen. Weiterhin kann die Tablette mit einem Filmcoat versehen werden.

Beispiel 1

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 120,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend 96 mg Fumarsäure

12,000 kg Dimethylfumarat werden zerkleinert, und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 17,50 kg Stärkederivat (STA-RX® 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel® PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon® 120), 4,00 kg Primogel®, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil®). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,50 kg Mg-Stearat und 1,50 kg Talkum.

Das Pulvergemisch wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt.

Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird hier bspw. portionenweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat® HP 50) in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol (94 Gew.-% denaturiert mit 2% Keton) 13,50 l und Aqua demineralisata 1,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl (0,240 kg) zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan-(VI)-oxid Cronus RN 56: 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837: 0,324 kg, Eudragit E 12,5%: 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI: 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg und Glycerintriacetat (Triacetin) 0,600 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 400 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

Beispiel 2

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 120,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend 96 mg Fumarsäure

12,000 kg Dimethylfumarat werden zerkleinert und wie oben homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 23,20 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 200), 3,00 kg Croscarmellose Natrium (AC-Di-SOL-SD-711), 2,50 kg Talkum, 0,10 kg Siliciumdioxid wasserfrei (Aerosil® 200) und 1,00 kg Mg-Stearat. Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt und homogen gemischt. Das Pulvergemisch wird anschließend mittels Direkttablettierung zu gewölbten Tabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt.

Anschließend wird eine Lösung von 0,94 Eudragit® L in Isopropanol hergestellt, die zusätzlich 0,07 kg Dibutylphthalat enthält. Diese Lösung wird auf die Tablettenkerne aufgesprüht. Danach wird eine Dispersion von 17,32 kg Eudragit® L D-55 und einer Mischung aus 2,80 kg Mikrotalkum, 2,00 kg Macrogol 6000 und 0,07 kg Dimetican in Wasser hergestellt und auf die Kerne aufgesprüht.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 650 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

Beispiel 3

Herstellung von Mikropellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend 40 mg Fumarsäure

5,000 kg Dimethylfumarat werden zerkleinert und wie oben homogenisiert. Daneben werden 2 Liter einer 20%igen (m/V) Polyvinylpyrrolidon-Lösung (Kollidon K-30) in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel vorgelegt und mit einem Teil der Kollidon-K-30-Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Der Wirkstoff wird danach portionsweise zugegeben bis zum Auftrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Auftrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt.

Die Pellets werden danach in Hartgelatine-kapseln abgefüllt (126,5 mg Pellets/Kapsel).

Beispiel 4

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 110,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend 88 mg Fumarsäure

11,000 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch, bestehend aus 14,00 kg Stärke, 5,65 kg Lactose, 2,00 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel®), 1,00 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 25) und 2,443 kg Primogel®, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert.

Das gesamte Pulvergemisch wird mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,350 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®), 0,500 kg Mg-Stearat und 1,500 kg Talkum. Das homogene Gemisch wird anschließend in entsprechende Kapseln in Portionen von 400 mg abgefüllt, welche darauf dann auf

übliche Weise mit einem magensaftresistenten Überzug, bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulosestearat und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Abfüllung kann anstelle von Hartgelatine kapseln auch in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) erfolgen.

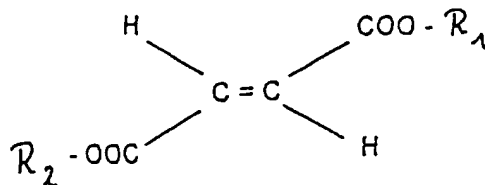
- 5 Die Arzneitherapie im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Indikationen ist im Vergleich zur Behandlung mit Stoffen des Standes der Technik, beispielsweise Cyclosporin, das zu massiven Nierenstörungen oder Erkrankungen des lymphoproliferativen Systems führen kann, wogegen Fumarsäurederivate nur selten zu ernstlicheren Nebenwirkungen führen.

Der immunsuppressive Effekt von Cyclosporin ist unter anderem bedingt durch eine Hemmung der Bildung von Th-1-Zellen. Wie in-vitro-Versuche der Anmelderin gezeigt haben, bewirken Fumarate eine Verschiebung des Zytokinmusters vom Typ Th1 zum Typ Th2 Zytokinmuster.

Dieser unerwartete Effekt der erfindungsgemäßen Verwendung ist insbesondere in Anbetracht der stets notwendigen Langzeittherapie und -prophylaxe der Graft-versus-Host-Reaktionen oder der Host-versus-Graft-Reaktionen oder anderer Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose von höchstem Interesse. Bei der Kombinationstherapie von Cyclosporin mit den Fumarsäurederivaten lassen sich die toxischen Nebenwirkungen der erstgenannten Verbindungen in unerwarteter Weise erheblich reduzieren. Die erfindungsgemäße Verwendung ist darüber hinaus auch bei der Substitution der bekanntermaßen mit starken Nebenwirkungen verbundenen Kortikoidtherapie von Autoimmunerkrankungen von größter Bedeutung.

Patentansprüche

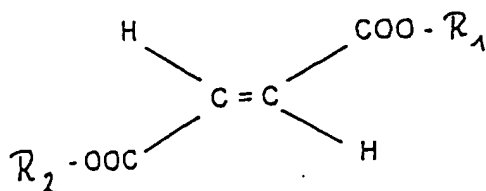
1. Verwendung eines oder mehrerer Dialkylfumarate zur Behandlung von Host-versus-Graft-Reaktionen oder Graft-versus-Host-Reaktionen bei Organ- und Zelltransplantationen.
2. Verwendung eines oder mehrerer Dialkylfumarate zur Therapie von Autoimmunerkrankungen wie Polyarthritis, Multipler Sklerose, juveniler Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves-Krankheit oder Basedow-Krankheit), des systemischen Lupus erythematoses (SLE), des Sjögren-Syndroms (Sjögren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2 von einem oder mehreren Dialkylfumaraten der Formel:



in der R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_{1-20} -Alkylrest, der gegebenenfalls mit Halogen (Cl, F, J, Br), Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sein kann, darstellen, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Verwendung in der Transplantationsmedizin oder zur Therapie von Autoimmunerkrankungen wie Polyarthritis, Multipler Sklerose, juveniler Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves-Krankheit oder Basedow-Krankheit), des systemischen Lupus erythematoses (SLE), des Sjögren-Syndroms (Sjögren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis.

4. Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Resten R_1 und R_2 um Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- und/oder 3-Hydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxyethyl oder 2- oder 3-Methoxypropyl handelt.
5. Verwendung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 identisch sind und Methyl oder Ethyl darstellen.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der die Wirkstoffe zu einer oralen Zubereitung in Form von Tabletten, von Mikrotabletten, Pellets oder Granulaten gegebenenfalls in Kapseln oder Sachets formuliert werden.
7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe bzw. der mittlere Durchmesser von Pellets oder Mikrotabletten im Bereich von 300 bis 2000 μm , insbesondere im Bereich von 500 μm bis 1500 μm oder 1000 μm liegt.
8. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in Form von Weich- oder Hartgelatine kapseln vorliegt.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der die Zubereitung eine 10 bis 300 mg Fumarsäure entsprechende Menge an Wirkstoff enthält.
10. Verwendung nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosiseinheiten der Arzneimittel mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel in Form von Präparaten für die kutane und transdermale Verabreichung, Präparaten für die parenterale Verabreichung und Präparaten für die rektale Verabreichung eingesetzt werden.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung in Kombination mit einem Immunsuppressivum erfolgt.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung in Kombination mit einem oder mehreren Präparaten der Transplantationsmedizin erfolgt.

14. Pharmazeutische Zubereitung in Form von Mikrotabletsen oder Pellets, enthaltend ein oder mehrere Dialkylfumarate der Formel:



in der R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, unabhängig voneinander einen linearen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten C_{1-20} -Alkylrest, der gegebenenfalls mit Halogen (Cl, F, J, Br), Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Nitro oder Cyano substituiert sein kann, darstellen, und gegebenenfalls geeignete Träger- und Hilfsstoffe, zur Verwendung in der Transplantationsmedizin oder zur Therapie von Autoimmunerkrankungen wie Polyarthritis, Multipler Sklerose, juvenilem Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves-Krankheit oder Basedow-Krankheit), des systemischen Lupus erythematoses (SLE), des Sjögren-Syndroms (Sjögren's Syndrome), der perniziösen Anämie, der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis, Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn.

15. Zubereitung gemäß Anspruch 14, enthaltend Dimethylfumarat, Diethylfumarat oder Methylethylfumarat.

16. Zubereitung gemäß Anspruch 14 oder 15, enthaltend eine 10 bis 300 mg Fumarsäure entsprechende Menge an Wirkstoff.

- Leerseite -

ABSTRACT FOR DE 19853487 A1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2008 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0010392416

WPI ACC NO: 2000-367009/

XRAM Acc No: C2000-110992

Use of dialkyl fumarate for treating transplant rejection and autoimmune disease

Patent Assignee: FUMAPHARM AG (FUMA-N); JOSHI R K (JOSH-I); STREBEL H (STRE-I)

Inventor: JOCH R K; JOSHI K R; JOSHI R K; STERIBER H; STREBEL H; STREBEL H P

31 patents, 89 countries

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
DE 19853487	A1	20000525	DE 19853487	A	19981119	200032 B
WO 2000030622	A2	20000602	WO 1999EP8215	A	19991029	200033 E
AU 200011572	A	20000613	AU 200011572	A	19991029	200043 E
NO 200101242	A	20010518	WO 1999EP8215	A	19991029	200137 E
			NO 20011242	A	20010312	
BR 199914606	A	20010703	BR 199914606	A	19991029	200141 E
			WO 1999EP8215	A	19991029	
EP 1131065	A2	20010912	EP 1999972532	A	19991029	200155 E
			WO 1999EP8215	A	19991029	
HU 200103182	A2	20020128	WO 1999EP8215	A	19991029	200222 E
			HU 20013182	A	19991029	
CN 1325302	A	20011205	CN 1999812388	A	19991029	200223 E
SK 200100576	A3	20020305	WO 1999EP8215	A	19991029	200225 E
			SK 2001576	A	19991029	
CZ 200100939	A3	20020515	WO 1999EP8215	A	19991029	200241 E
			CZ 2001939	A	19991029	
AU 752733	B	20020926	AU 200011572	A	19991029	200268 E
JP 2002530324	W	20020917	WO 1999EP8215	A	19991029	200276 E
			JP 2000583505	A	19991029	
US 6509376	B1	20030121	WO 1999EP8215	A	19991029	200309 E
			US 2001831620	A	20010510	
US 20030018072	A1	20030123	WO 1999EP8215	A	19991029	200310 E
			US 2001831620	A	20010510	
			US 2002197077	A	20020717	
EP 1131065	B1	20030611	EP 1999972532	A	19991029	200346 E
			WO 1999EP8215	A	19991029	
DE 59905954	G	20030717	DE 59905954	A	19991029	200355 E
			EP 1999972532	A	19991029	
			WO 1999EP8215	A	19991029	
ZA 200202335	A	20030827	ZA 20022335	A	20020322	200362 E
MX 2001005007	A1	20020501	WO 1999EP8215	A	19991029	200368 E
			MX 20015007	A	20010518	
NZ 510247	A	20031031	NZ 510247	A	19991029	200380 E
			WO 1999EP8215	A	19991029	
RU 2215524	C2	20031110	WO 1999EP8215	A	19991029	200404 E
			RU 2001116566	A	19991029	
ES 2195664	T3	20031201	EP 1999972532	A	19991029	200406 E
JP 2005097323	A	20050414	JP 2000583505	A	19991029	200527 E
			JP 2004368948	A	20041221	
MX 221370	B	20040709	WO 1999EP8215	A	19991029	200535 E
			MX 20015007	A	20010518	

CN 1615839	A	20050518	CN 1999812388	A	19991029	200558	E
			CN 200410011769	A	19991029		
CN 1182844	C	20050105	CN 1999812388	A	19991029	200620	E
CA 2346438	C	20061003	CA 2346438	A	19991029	200667	E
			WO 1999EP8215	A	19991029		
IL 142728	A	20061210	IL 142728	A	19991029	200713	E
SK 285601	B6	20070405	WO 1999EP8215	A	19991029	200728	E
			SK 2001576	A	19991029		
US 20070248662	A1	20071025	WO 1999EP8215	A	19991029	200771	E
			US 2001831620	A	20010510		
			US 200297077	A	20020314		
			US 2007765563	A	20070620		
US 20070248663	A1	20071025	WO 1999EP8215	A	19991029	200771	E
			US 2001831620	A	20010510		
			US 2002197077	A	20020717		
			US 2007765578	A	20070620		
US 7320999	B2	20080122	US 1999831620	A	19991029	200807	E
			WO 1999EP8215	A	19991029		
			US 2002197077	A	20020717		

Priority Applications (no., kind, date): DE 19853487 A 19981119

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
--------	------	-----	----	-----	--------------

DE 19853487	A1	DE	7	0	
-------------	----	----	---	---	--

WO 2000030622	A2	DE			
---------------	----	----	--	--	--

National Designated States,Original: AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA
CH CN CR CU CZ DK DM EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG
KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD
SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Regional Designated States,Original: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH
GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ TZ UG ZW

AU 200011572	A	EN			Based on OPI patent WO 2000030622
--------------	---	----	--	--	-----------------------------------

NO 200101242	A	NO			PCT Application WO 1999EP8215
--------------	---	----	--	--	-------------------------------

BR 199914606	A	PT			PCT Application WO 1999EP8215
--------------	---	----	--	--	-------------------------------

					Based on OPI patent WO 2000030622
--	--	--	--	--	-----------------------------------

EP 1131065	A2	DE			PCT Application WO 1999EP8215
------------	----	----	--	--	-------------------------------

					Based on OPI patent WO 2000030622
--	--	--	--	--	-----------------------------------

Regional Designated States,Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR
IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI

HU 200103182	A2	HU			PCT Application WO 1999EP8215
--------------	----	----	--	--	-------------------------------

					Based on OPI patent WO 2000030622
--	--	--	--	--	-----------------------------------

SK 200100576	A3	SK			PCT Application WO 1999EP8215
--------------	----	----	--	--	-------------------------------

					Based on OPI patent WO 2000030622
--	--	--	--	--	-----------------------------------

CZ 200100939	A3	CS			PCT Application WO 1999EP8215
--------------	----	----	--	--	-------------------------------

					Based on OPI patent WO 2000030622
--	--	--	--	--	-----------------------------------

AU 752733	B	EN			Previously issued patent AU 200011572
-----------	---	----	--	--	---------------------------------------

					Based on OPI patent WO 2000030622
--	--	--	--	--	-----------------------------------

JP 2002530324	W	JA	23		PCT Application WO 1999EP8215
---------------	---	----	----	--	-------------------------------

					Based on OPI patent WO 2000030622
--	--	--	--	--	-----------------------------------

US 6509376	B1	EN			PCT Application WO 1999EP8215
------------	----	----	--	--	-------------------------------

					Based on OPI patent WO 2000030622
--	--	--	--	--	-----------------------------------

US 20030018072	A1	EN			Division of application WO 1999EP8215
----------------	----	----	--	--	---------------------------------------

					Division of application US 2001831620
--	--	--	--	--	---------------------------------------

EP 1131065	B1	DE			PCT Application WO 1999EP8215
------------	----	----	--	--	-------------------------------

				Based on OPI patent	WO 2000030622
Regional Designated States,Original:				AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE	
IT LI LT LU LV MC MK NL PT SE SI					
DE 59905954	G	DE		Application	EP 1999972532
				PCT Application	WO 1999EP8215
				Based on OPI patent	EP 1131065
				Based on OPI patent	WO 2000030622
ZA 200202335	A	EN	39		
MX 2001005007	A1	ES		PCT Application	WO 1999EP8215
				Based on OPI patent	WO 2000030622
NZ 510247	A	EN		PCT Application	WO 1999EP8215
				Based on OPI patent	WO 2000030622
RU 2215524	C2	RU		PCT Application	WO 1999EP8215
				Based on OPI patent	WO 2000030622
ES 2195664	T3	ES		Application	EP 1999972532
				Based on OPI patent	EP 1131065
JP 2005097323	A	JA	11	Division of application	JP 2000583505
MX 221370	B	ES		PCT Application	WO 1999EP8215
				Based on OPI patent	WO 2000030622
CN 1615839	A	ZH		Division of application	CN 1999812388
CA 2346438	C	EN		PCT Application	WO 1999EP8215
				Based on OPI patent	WO 2000030622
IL 142728	A	EN		Based on OPI patent	WO 2000030622
SK 285601	B6	SK		PCT Application	WO 1999EP8215
				Previously issued patent	SK 200100576
US 20070248662	A1	EN		Based on OPI patent	WO 2000030622
				Division of application	WO 1999EP8215
				Division of application	US 2001831620
				Continuation of application	US
200297077				Division of patent	US 6509376
US 20070248663	A1	EN		Division of application	WO 1999EP8215
				Division of application	US 2001831620
				Continuation of application	US
2002197077				Division of patent	US 6509376
US 7320999	B2	EN		Division of application	US 1999831620
				Division of application	WO 1999EP8215
				Division of patent	US 6509376

Alerting Abstract DE A1

NOVELTY - Use of one or more dialkyl fumarates (I) for treating (i) host versus graft or graft versus host reactions in organ and cell transplantation and (ii) autoimmune diseases such as polyarthritis, multiple sclerosis, juvenile diabetes, Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, systemic lupus erythematosus, Sjorgen's syndrome, pernicious anemia and chronic active (lupoid) hepatitis is new.

DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for a pharmaceutical

composition, in the form of microtablets or pellets, containing one or more (I) of formula (Ia) plus optional carriers and auxiliaries, for use in transplantation medicine or for treating autoimmune disease as specified above or additionally psoriasis, psoriatic arthritis, neurodermatitis and Crohn's disease.

<http://imagesrv.dialog.com/imagenager/getimage?ref=I90f2cb8056f811daab2900008361346f&f=351&type=PNG>

R1, R2 = 1-20C optionally cyclic, optionally unsaturated alkyl optionally substituted by chloro, fluoro, iodo, bromo, hydroxy, 1-4C alkoxy, nitro or cyano.

ACTIVITY - Immunomodulatory; antiinflammatory; antiarthritic; antidiabetic; antianemic; antipsoriatic.

MECHANISM OF ACTION - (I) are prodrugs for fumaric acid, the actual active agent, which shifts the cytokine profile from type Th1 to Th2.

USE - (I) are used to treat (i) host versus graft or graft versus host reactions in organ and cell transplantation and (ii) autoimmune diseases such as polyarthritis, multiple sclerosis, juvenile diabetes, Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, systemic lupus erythematosus, Sjorgen's syndrome, pernicious anemia, chronic active (lupoid) hepatitis, psoriasis, psoriatic arthritis, neurodermatitis and Crohn's disease.

ADVANTAGE - (I) are readily resorbed and do not induce generalized immune suppression, so do not weaken defenses against infection nor increase the risk of malignant disease. When used with a cyclosporin (II), (I) reduces the amount of (II) needed, and thus side effects associated with long-term therapy with (II); it may also be used as an alternative to treating autoimmune disease with corticoids. When formulated as microtablets, (I) is less irritating to the gastrointestinal tract than conventional tablets.

Technology Focus

PHARMACEUTICALS - Preferred Compositions: The compositions are oral (micro)tablets, pellets or granules, optionally filled into capsules or sachets, particularly microtablets or pellets of size 300-2000 (especially 500-1500) microm, filled into soft or hard gelatin capsules. The compositions contain the equivalent of 10-300 mg fumaric acid and individual dosage forms may be provided with an enteric coating. Alternatively, compositions are formulated for cutaneous, transdermal, parenteral or rectal delivery.

Original Publication Data by Authority

Original Abstracts:

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Dialkylfumarate zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin oder zur Therapie von Autoimmunerkrankungen, sowie die Zubereitungen in Form von Mikrotabletten oder Pellets. Die Dialkylfumarate können zu diesem Zweck auch in Kombination mit herkömmlichen Präparaten der Transplantationsmedizin und Immunsuppressiva, wie insbesondere Cyclosporinen verwendet werden.

The invention relates to the utilisation of certain dialkylfumarates for producing pharmaceutical preparations for use in transplantation medicine or in the therapy of auto-immune deficiencies and to preparations in the form of micro-tablets or pellets. To this end, said dialkylfumarates can also be used in combination with conventional preparations in the field of transplantation medicine and conventional immunosuppressives, especially

cyclosporines.

The present invention relates to the use of certain dialkyl fumarates for the preparation of pharmaceutical preparations for use in transplantation medicine or for the therapy of autoimmune diseases and said compositions in the form of micro-tablets or pellets. For this purpose, the dialkyl fumarates may also be used in combination with conventional preparations used in transplantation medicine and immunosuppressive agents, especially cyclosporines.

The present invention relates to the use of certain dialkyl fumarates for the preparation of pharmaceutical preparations for use in transplantation medicine or for the therapy of autoimmune diseases and said compositions in the form of micro-tablets or pellets. For this purpose, the dialkyl fumarates may also be used in combination with conventional preparations used in transplantation medicine and immunosuppressive agents, especially cyclosporines.

The present invention relates to the use of certain dialkyl fumarates for the preparation of pharmaceutical preparations for use in transplantation medicine or for the therapy of autoimmune diseases and said compositions in the form of micro-tablets or pellets. For this purpose, the dialkyl fumarates may also be used in combination with conventional preparations used in transplantation medicine and immunosuppressive agents, especially cyclosporines.

The present invention relates to the use of certain dialkyl fumarates for the preparation of pharmaceutical preparations for use in transplantation medicine or for the therapy of autoimmune diseases and said compositions in the form of micro-tablets or pellets. For this purpose, the dialkyl fumarates may also be used in combination with conventional preparations used in transplantation medicine and immunosuppressive agents, especially cyclosporines.

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Dialkylfumarate zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in der Transplantationsmedizin oder zur Therapie von Autoimmunerkrankungen, sowie die Zubereitungen in Form von Mikrotabletten oder Pellets. Die Dialkylfumarate können zu diesem Zweck auch in Kombination mit herkömmlichen Präparaten der Transplantationsmedizin und Immunsuppressiva, wie insbesondere Cyclosporinen verwendet werden.

The invention relates to the utilisation of certain dialkylfumarates for producing pharmaceutical preparations for use in transplantation medicine or in the therapy of auto-immune deficiencies and to preparations in the form of micro-tablets or pellets. To this end, said dialkylfumarates can also be used in combination with conventional preparations in the field of transplantation medicine and conventional immunosuppressives, especially cyclosporines.

L'invention concerne l'utilisation de dialkylfumarates determines pour la fabrication de preparations pharmaceutiques destinees a etre utilisees en medecine de transplantation ou pour le traitement de maladies auto-immunes, ainsi que les preparations sous forme de micro-comprimes ou de granules. Dans ce but, les dialkylfumarates peuvent etre utilises egalement en combinaison avec des preparations de types connus en medecine de transplantation et immunosuppressive, notamment avec des cyclosporines.

Basic Derwent Week: *200032*